

妙中班 研究会

医療用具臨床試験プロトコールについて（循環器内科領域の試案）

東京女子医大 循環器内科 庄田守男
東京都新宿区河田町8-1
TEL 03-3353-8111, FAX 03-3356-0441
Email mshoda@hij.twmu.ac.jp

1 はじめに

臨床治験の対象になる医療用具として「検査用」医療用具と「治療用」医療用具がある。しかも個々の医療用具は様々な特性があるため、一つの臨床治験プロトコール基準により全体を網羅することは不可能である。以下、カテゴリーに応じて考察する。

A 検査用医療用具（体内に挿入しないもの）

例：ホルター心電図、加算平均心電図装置 など

このカテゴリーに属する医療用具に関しては、漏電などの機械的な安全性やアレルギー反応などの人体に接触する部分の安全性がチェックできれば、臨床治験は必要ないと考えられる。

B 検査用医療用具（体内に挿入されるもの）

例：カテーテルマッピング（CARTO、バスケットカテーテル電極など）、血管内エコー、心腔内エコー、植込み式長時間心電図装置 など

このカテゴリーの医療用具に対するこれまでの申請手続きにおいては、治験を要求されたもの（血管内エコー、植込み式長時間心電図装置：未申請）と要求されなかったもの（カテーテルマッピング、心腔内エコー）があり、許認可の基準が不明確であった。この分類に属する医療用具もAと同様に機械的安全性と人体への安全性が確認することができれば臨床治験は必要ないと考えられる。なお新規の素材が使用された場合には安全性チェックの基準を厳重にする必要がある。

C 治療用医療用具（体内に挿入しないもの）

例：体外式直流除細動器 など

まったく新しい治療方法に関してはその有効性と安全性を検討する必要があるが、このような場合には医療用具としての妥当性を検討すると

いうよりは、治療方法の正当性（有用性）を検証する作業が主になる。通常は申請以前にその治療の方法論が学術論文や学会などで公表されていることが多いと考えられるので、厚生労働省での審査はその学術論文の正当性と信憑性、および申請対象の医療用具がその治療目的に適正に作動するかどうかの検証が必要である。臨床治験はこの作業に不足なデータを補完するという意味で存在すべきである。

従来から存在する治療方法に関しては、すでにその治療法の有効性と安全性が確立している。従って A、B と同様に、機械的安全性と人体への安全性が確認することができれば臨床治験は必要ないと考えられる。

D 治療用医療用具（体内に短時間挿入されるもの）

例：カテーテルアブレーション、
PCI 用医療用具（バルーン用カテーテル、アテレクトミー、
ロタブレーター、冠動脈内放射線照射・エコー・高周波通電など）、
経皮的な心筋レーザー焼灼 など

カテーテルアブレーション、冠動脈バルーン形成術などのように新しい概念の治療法が新規に申請された場合には臨床治験が必要である。しかし、同じ方法論による後発の医療用具申請の場合には、臨床治験は必要ないと考えられる。この場合には、後発の会社が臨床治験の費用を折半して支払うような制度が必要かもしれない。

また、冠動脈インターベンションにおけるアテレクトミー、ロタブレーターなどのような新技術が新たに申請された場合には治験が必要である。

E 治療用医療用具（体内に短期間挿入されるもの）

例：一時的な人工ペースメーカー、
IABP、PCPS、ECMO、VAD、人工心臓 など

このカテゴリーに分類される医療用具は、重症患者に対して緊急避難的に用いられるものが多い。新しい概念の治療法が新規に申請された場合には臨床試験が必要であるが、このカテゴリーの特徴としては比較試験が困難であり、また市場のニーズは迅速性を求めることになる。すなわち、このカテゴリーでの臨床試験はその有用性と安全性を検討するために必要最低限の症例数にとどめてデザインされるべきである。

F 治療用医療用具（体内に永久的・半永久的に移植されるもの）

例：人工ペースメーカー、ICD、完全置換型人工心臓、

PCI 用器具（ステント） など

このカテゴリーは最も慎重に有用性と安全性が審査される必要がある。まず、使用される素材の安全性、また治療法の有用性と安全性、さらに実際の医療用具を応用した際の有用性と安全性が明らかにされなければならない。後発の医療用具が申請された場合には何らかの新機能が付与されている場合が多いため、新たに臨床治験が必要か否かは柔軟に判断する必要がある。また、Iで実例を挙げるように同様の医療用具を他の目的に使用する場合には、その有用性と安全性を審査するための臨床治験が新たに必要である。

G 医療用具における臨床治験の特異性

医療用具は生体に対する効果や安全性がおおよそ予測されることが多いので、医薬品ほどの厳密な臨床治験を必要としない。また、後発の医療用具が申請された場合には、たとえ先行の医療用具より全般的な効果が劣ったとしてもその用具独自の利点があれば住み分けが可能である（例えば、ロタブレーターは石灰化病変に特に有用）。医薬品の場合には対象薬剤との優勢比較試験が原則であるが、医療用具の場合にはこの限りではないといえる。

H Harmonization の活用

G で論じたような医療用具の特異性を考慮すると、また医療用具の開発が医薬品における製薬会社のように大規模な開発が行われるのではなく規模の小さな開発チームによりなされることを考えると、審査のための臨床治験を厳密にしすぎた場合は開発の意欲が薄れ、患者の不利益となる可能性がある。このような事態を避けるためにも harmonization は必須であり、追試の意味しか持たないような臨床治験は避けるべきである。ただし、外国のデータの妥当性を検討できる学術委員会が必須である。

I 臨床治験プロトコールの実例（添付書類）

（解説）

この臨床治験プロトコールは、重症心不全患者に対する「人工ペースメーカーによる両心室ペーシング」という新しい概念の治療を本邦に導入することを想定して試作した臨床治験プロトコールである。使用する医療用具は新規のものであるが、機械的、技術的には従来のもものと同等である。ただし治療方法の概念はこれまでに例を見ない全く新しいもの

である。海外では多くの臨床治験が行われこの治療法の有用性が明らかにされているが、国際 harmonization を用いずに本邦で申請する際を想定した。

この臨床治験は比較試験ではなく、治療施行前の病状を改善できるか否かという方法論を取った。対象症例は 60 症例で、術前観察期間が 1 週間、術後追跡期間が 3 ヶ月であり、10~15 施設で半年で臨床試験が終了することを想定した。

両心室ペーシングによる心不全治療

臨床試験プロトコール (例)

目次

1. 治験の目的
2. 対象（選択基準及び除外基準）
3. 患者に対する説明と同意の取得
4. 治験用具の型式名、形状、性能および仕様等
5. 使用方法（手術方法ならびに操作方法）
6. 試験方法
7. 有効性の評価方法及びその基準
8. 安全性の評価方法及びその基準
9. 中止・脱落基準
10. 治験の安全性を確保するための事項
11. 治験実施計画書の変更及び治験全体の中止
12. 症例記録報告書の作成及び記入上の注意
13. GCP及びヘルシンキ宣言の遵守
14. 記録類の保存
15. 目標症例数
16. 治験実施期間
17. 治験総括医師
18. 治験実施医療機関、治験実施担当医師
19. 治験依頼者

1. 治験の目的

両心室ペーシング用植込み型ペースメーカーの、心室内伝導障害を有する慢性心不全患者に対する心不全治療法としての有効性と安全性を評価する。

2. 対象（選択基準及び除外基準）

2.1. 選択基準

拡張型心筋症、陳旧性心筋梗塞、高血圧性心疾患等の不可逆的な基礎心疾患に基づく慢性心不全患者で下記の基準をすべて満足する患者を対象とする。ただし、原則として弁膜症が一次疾患である症例を除く。

(1) 重症度：日常生活における身体活動で明らかな心不全症状が認められる患者で、通常の内科治療によっても、NYHA心機能分類 III 度～IV 度である患者

(2) 年齢：20歳以上

ただし、高齢者では日常運動量が相対的に少なく、また加齢に伴う肺機能低下も想定されるので、75歳以上の高齢者を対象とする場合は、特に身体活動と心不全症状を詳細に観察するものとする。

(3) QRS 幅：QRS 幅 0.15 秒以上の心室内伝導障害を認める患者

(4) 心機能：左室駆出分画（EF）35%以下

心エコーまたはR I アンギオグラフィーにより計測し、個々の症例では同一方法のものを記載する。

(5) 左室拡張末期径：心エコー検査による左室拡張末期径 55mm 以上

(6) 心不全状態：観察期を通して心不全状態（自覚症状及び身体所見等）が安定している患者

2.2. 除外基準

(1) 6分間歩行で450m以上歩行可能な患者

(2) 徐脈に基づくペースメーカー植込みの適応がある患者

(3) すでにペースメーカーが植込まれている患者

(4) 植込み型除細動器の適応があるかすでに植込まれている患者

(5) 重篤な不整脈（心室細動、持続性心室頻拍、高度房室ブロック等）を合併または徐脈（50/分未満）の患者

(6) 心筋梗塞発症3ヵ月以内の患者

(7) 不安定狭心症及び重篤な狭心症の患者

(8) 心原性ショックの患者

(9) 活動型心筋炎の患者

(10) 急性炎症性疾患患者

(11) 早期興奮症候群の患者

(12) 慢性心房細動の患者

(13) カテコラミンやPDE阻害薬の持続点滴を受けているか30日以内に受けたことのある患者

(14) 慢性関節性リウマチ、間歇性跛行、進行性筋ジストロフィー等を合併又は脳梗塞後遺症等により、運

動障害を有する患者

(15) コントロールされていない高血圧又は糖尿病患者

(16) ペースメーカー植込み手術中の臥位保持が不可能あるいは危険な患者

(17) 重篤な脳血管障害及び精神障害を合併の患者

(18) 服薬の不規則な患者

(19) 心臓移植の待機リストにstatus 1として登録されている患者

(20) 観察期開始時に他の治験に参加後4ヵ月未満の患者

(21) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者

(22) その他、治験担当医師が本治験の対象として不相当と判断した患者

3. 患者に対する説明と同意の取得

治験担当医師は治験開始に先立ち、対象となる患者本人に下記の内容について別に定める文書（患者さんへの情報提供文書を含む同意書）に基づいて十分に説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について患者本人の自由意志による同意を、文書にて得るものとする（患者本人が同意の上で、本人が署名不能の場合等に限り代諾者が署名することは可とする）。患者本人が同意能力を欠くと判断される場合には、治験対象とはしない。なお、同意取得日を症例報告書に記録するとともに、実施医療機関独自の規定がある場合を除いて3連複写式の同意書の一部を患者へ手渡し、一部を当該医療機関の定める部署（治験審査委員会等）へ提出し、原本一部を診療記録に貼付して保存する。

<患者への説明内容>

①治験の目的及び方法

②予期される効果及び危険性

③患者が享受する慢性心不全に対する他の治療法の有無及びその内容

④治験への参加は患者の自由意志によるものであり、患者は治験への参加を随時拒否又は撤回できること。また、拒否・撤回によつて患者が不利な扱いを受けたり、本来受けるべき利益を失うことがないこと。

⑤患者の身元を明らかにする記録の秘密は関連法規等に定められた範囲内で保全されること。また、治験の結果公表に際しても、患者の身元は秘密とされること。その他、患者の人権の保護に関し必要な事項。

理由の如何にかかわらず、口頭での同意取得は行わない。

注1) 同意は観察期開始時点までに取得する。

注2) 同意取得前のデータを使用する可能性のある場合は、その旨説明すること。

注3) 代諾者とは、配偶者、保護者、後見人又はそれに相当する人等、患者と代諾者両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、患者の最善の利益を計りうる人。

4. 治療用具の型式名、形状、性能および仕様等

両心室ペーシング用ペースメーカー（未確定）

申請	製造元
○ 日本ガイダント株式会社	GUIDANT
○ 日本メドトロニック株式会社	Medtronic
○ ゲッツブラザース株式会社	SJM
○ フクダ電子株式会社	SJM
△ 日本光電株式会社	BIOTRONIK
△ 日本エラメディカル株式会社	ELA

左室用リードシステム（未確定）

申請	製造元
○ 日本ガイダント株式会社	GUIDANT
○ 日本メドトロニック株式会社	Medtronic
○ ゲッツブラザース株式会社	SJM
○ フクダ電子株式会社	SJM
△ 日本光電株式会社	BIOTRONIK

なお、心房用、ならびに右室用リードに関しても原則として、同一製造元のリードを使用する。

5. 使用方法（手術方法ならびに操作方法）

省略

（ただし、以下の5.1.～5.3.の内容を盛り込むこと）

5.1. ペースメーカー植込みについて

・ペースメーカーの植込み術は、左室リードの挿入、留置以外は従来の徐脈用ペースメーカーの植込み手技

に準じて行う。

・ペースメーカー本体は、左右いずれかの前胸部に植込む。

・心房リードは、右心耳に留置することを原則とするが、不可能な場合、他の右房内に留置する。

・右室リードは右室心尖部に留置する。

5.2. 特に左室リードの挿入・留置について

・左室リードの挿入、留置に関しては、各社のリード挿入システムが異なることから、各社の治療計画書を

参照する。

・臨床試験開始前に、実施施設の担当術者は、経冠静脈リードの挿入について、決められたトレーニングを

受ける必要がある。

・目標とする挿入静脈は、lateral cardiac vein または postero-lateral cardiac vein である。これらの静脈に

留置できなかった場合は、両心室ペーシングによりできるだけ QRS 幅が狭小化する静脈に留置する。

・右室リードで記録された V 波と左室リードで記録された V 波との間隔は 100msec 以上が望ましい。最低

でも 60msec 以上離れていること。

5.3. ペースメーカーの設定について

・ペーシングモードは DDD モードとする。

・レートレスポンス機能は使用しない。

・発作性の心房性頻脈に対処するためモードスイッチ機能を使用する。

AV delay は植込み直後は、自己 QRS 波との融合波とならぬよう、完全なペーシング波形となる AV delay に設定する。植込み 1 週間後に行う心エコー検査にて、別紙 1 を参照し、至適 AV delay を求め、設定することが望ましい。至適 AV delay 設定の有無について臨床試験調査票に明記する。

ペースメーカーのチェック、心電図記録等のための一時的なモード変更以外は、原則としてペーシングモード、心拍数、AV delay の変更は行わない。

設定出力はペーシング閾値の出力エネルギーの 3 倍以上が望ましい。閾値が高く、やむを得ない場合でも 2 倍以上を確保しなければならない。

・最低ペーシングレートを 50/分とする。

・心室トラッキングレートを 130/分とする。

6. 試験方法

6.1. 試験期間の設定

植込み前観察期間を 1 週間以上最大 4 週間とする。

植込み後追跡期間 3 ヶ月とする。

6.2. 患者登録

治験担当医師は、観察期間に入る前に、文書による同意の取得、除外基準に抵触していないことを必ず確認する。観察期間を経て、治験担当医師は植込み手術前に患者の心不全症状の安定性等選択基準への適合性を再確認し、本登録する。

6.3. 併用薬剤

心不全症状の程度・状態に応じて下記に挙げる心不全治療薬の併用を可とするが、観察期開始時2週間以上前より一定の投与量で投与され、かつ治験期間を通じて原則として、用法・用量変更を行わないこととする。ただし、観察期開始時点でβ遮断薬は3ヵ月以上投与開始から経過していることを条件とする。やむを得ず心不全治療薬の変更を行った場合は、その内容を症例記録報告書に明記する。

- ・基礎治療薬（ジギタリス製剤、利尿薬等）
- ・ACE阻害薬ならびにアンギオテンシン受容体拮抗薬
- ・β遮断薬
- ・強心薬
- ・Ca拮抗薬
- ・硝酸薬
- ・ユビデカレノン（ノイキノン[®]等）
- ・上記以外の血管拡張作用を有する薬剤

観察期以前より継続している合併症治療薬（抗不整脈薬、糖尿病治療薬、高脂血症薬等）は併用可とするが、観察期及び治療期を通じて用法・用量変更を行わないこととする。特に、QRS幅を変化させる可能性のある抗不整脈薬の変更は避ける。ただし、合併症治療上、薬剤調節が患者の安全確保の観点から必要と判断された場合は例外的に可能とする。

6.4. 観察項目及び臨床検査項目ならびに観察検査方法

観察期間から追跡期間まで以下の検査・評価を行う。

6.4.1 観察期及び術後追跡機における検査・評価

観察期、術後1週間、1ヶ月、3ヶ月の時点で以下の検査を行う。（別紙4参照）

- (1) 問診（病歴調査を含む）
- (2) 身体所見
- (3) 一般血液検査
- (4) 胸部X線写真
- (5) 両心室ペーシング時ならびに非ペーシング時の12誘導心電図
- (6) 心エコー検査（観察期、1週間、3ヶ月のみ）
- (7) NYHA心機能分類
- (8) 身体能力活動（身体能力活動表）
- (9) 6分間歩行（観察期、1週間、3ヶ月のみ）

(10) 血中 BNP 濃度

(11) ホルター心電図 (観察期、3 ヶ月のみ)

(12) プログラマーを用いた心房、右室、左室の各ペーシング閾値、感度、リードインピーダンス測定

(術後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月のみ)

※可能であれば、観察期と 1 週間後のみ

(13) 血中 ANP、ノルアドレナリン、レニン活性、アルドステロン、アンギオテン II 濃度

6.4.2 術中検査・評価

(1) PSA (Pacing System Analyzer) を用いて、心房、右室、左室の各ペーシング閾値、感度、リードインピーダンス測定 (リード最終固定時)

(2) 心内心電図記録: リード位置を確定した際の指標となった右室、左室リードからの同時記録

(3) 体表面心電図: リード位置を確定した際の指標となった両心室ペーシング時の体表面心電図

(4) 総手術時間計時

(5) 総透視時間計時

(6) 左室リード挿入に係わった時間計時

※術中 Swan-Gantz カテーテルを用いた血行動態の急性効果評価を行ってもよいが、必須ではない。

6.4.3 術直後検査

(1) プログラマーを用いた心房、右室、左室の各ペーシング閾値、感度、リードインピーダンス測定

(2) 両心室ペーシング時ならびに非ペーシング時の 12 誘導心電図

6.5. 観察項目、時期

観察・測定・検査・評価項目を総称して「調査項目」とする。各調査項目は以下のとおりとする。

6.5.1. 患者特性の調査項目

(1) 人口統計学及びその他の特性: 生年月日 (年齢)、性別、身長

(2) 診断根拠: EF、基礎心疾患

(3) 重症度: NYHA 心機能分類

(4) 既往歴及び合併症

6.5.2. 有効性及び安全性の調査項目

- (1) 自覚症状：息切れ・呼吸困難（安静時、労作時、夜間）、労作時動悸、その他の症状
- (2) 身体活動能力：身体活動能力表（SAS）に基づく。（別紙2参照）
- (3) 身体所見：肺湿性ラ音、浮腫、肝腫大、頸静脈怒張、過剰心音（第三音、第四音又はギャロップ）、その他の所見
- (4) 血圧・脈拍数（心拍数）
- (5) 体重
- (6) 胸部X線像：心胸郭比、肺うっ血の有無、胸水の有無
- (7) 心電図：50mm/秒で記録する。
 - ①非ペーシング時心電図：調律、心拍数、PQ間隔、QRS幅、心室内伝導障害の種類（完全左脚ブロック、非特異的）
 - ②ペーシング時心電図：調律、心拍数、QRS幅
- (8) 心エコー図：左室拡張終期径/左室収縮終期径（LVDd/Ds）、左室短縮率（FS）
左房径
僧帽弁逆流の程度
僧帽弁逆流速度から測定した dP/dt
左室急速流入期の等容性弛緩時間（IRT）
- (9) 6分間歩行距離：別紙3検査法参照
- (10) 血中BNP濃度
- (11) ホルター心電図：24時間記録。心拍数（平均、最低、最高）。心室期外収縮数、心室頻拍数。ペーシング作動の確認。QRS幅の確認。なお、RR間隔の変動等を集中的に解析することを目的として、記録テープを測定終了後、回収することとする。
- (12) ペースメーカーの各指標
 - ①ペーシング閾値（右房、右室、左室）：パルス幅0.5msecとし電圧（V）で測定する。
 - ②感度（右房、右室、左室）
 - ③リードインピーダンス（右房、右室、左室）
- (13) 臨床検査：
 - ①血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
 - ②血液生化学検査：総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、CPK、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、Na、K、Cl、CRP
- (14) 総手術時間、総透視時間、左室リード挿入に係わった時間

6.5.3. 調査の時期（スケジュール）

観察期：植込み手術前1週間以上（最大4週間）

植え込み術直後：植込み後当日

術後追跡期：術後1週間(±2日)、術後1ヶ月(±7日)、術後3ヶ月(±14日)

7. 有効性の評価方法及びその基準

7.1. 1次的评价

7.1.1. 1次的评价項目：

NYHA分類、身体活動能力指数、6分間歩行距離

7.1.2. 1次的评价項目設定の根拠

本治験における両心室ペーシングの治療上の意義は心不全状態の改善であり、特に患者のQOLや運動耐容能の改善が重要と考えられる。これらを経評価できる客観的指標として上記3つの項目を選定した。

7.1.3. 評価基準

下記の評価を行い、各々植込み前と比較し治験終了時において、統計学的に有意な改善が得られたか否かにより有効性を判定する。

- (1) NYHA心機能分類：I, IIs, IIm, III, IV度に分類し評価する。
- (2) 身体活動能力質問表に基づいて判定する。
- (3) 歩行距離を評価する。

7.2. 2次的评价

7.2.1. 2次的评价項目：

身体所見改善度、LVDD/LVDs、胸部X線像、血中脳性利尿ペプチド(BNP)濃度、心不全の悪化

7.2.2. 2次的评价項目設定の根拠

上記1次的评价項目以外に、心不全状態、心機能を反映する指標として取り上げた。また、「心不全の悪化」については、対象が重症の心不全患者であるため、少なくとも心不全の悪化を阻止することは治療上の意義がある。このことから、有効性及び安全性の双方の変数として設定した。

7.2.3. 評価基準

- (1) 身体所見改善度については、各身体所見調査項目の変化及び体重の変化を総合して、観察期と術後追跡期を比較し、下記の分類で評価する。
 1. 著明改善、2. 中年度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化、6. 判定不能
- (2) 心不全の悪化は下記の基準を目安とする。
 - ①心不全症状の悪化による入院
 - ②心臓死
 - ③治療法の変更
 - a. 経口基礎治療薬(ジギタリス、利尿薬)血管拡張薬(含むACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬)、抗不整脈薬(含むβ遮断薬)の継続的

追加又は増量

b. 強心薬、利尿薬の静脈内投与の開始、追加、増量

④治験中止：心不全の増悪又は重篤な不整脈の発現・増悪により、安全性確保の観点から治験担当医師の判断で中止する場合

7.3. 解析

計量値データ（身体活動能力指数、6分間歩行距離、LVDd/Ds、胸部X線像（心臓径）、血中BNP濃度）については、観察期基準値と各治療期の値を各群毎に比較する（対応のあるt検定）。検定の有意水準は5%（両側）とする。

8. 安全性の評価方法及びその基準

8.1. 植込み術ならびに術後の合併症、不具合等として以下のようなものが考えられる；

出血、血腫、穿孔、心タンポナーデ、挿入血管の血栓症、塞栓症、感染、体液貯留、皮膚壊死
リード移動、リード破損、神経刺激、筋肉刺激、心不全の悪化

特に、従来の徐脈用ペースメーカーと比較し問題となるのは以下の合併症である。

- ①冠静脈及び冠静脈洞の穿孔ならびにそれに伴う心タンポナーデ
- ②冠静脈洞の閉塞
- ③左室用リードの移動ならびにそれに伴うペースメーキング不全
- ④左室側のペースメーキング閾値の異常な上昇ならびにそれに伴うペースメーキング不全

8.2. 有害事象の定義：

ペースメーカー植込み～追跡期に新たに発現した症状、疾患又は臨床検査値の異常変動等のうち、臨床上好ましくないものを有害事象とする。なお、心不全病態自体の悪化に起因するものは有害事象とはしない。

8.3. 有害事象の重症度

1. 軽微：症状が軽く容易に治癒する程度あるいは日常生活に支障のない程度
2. 中等度：当該事象のため入院または入院期間の延長が必要とされる程度あるいは当該事象が原因

で日常生活に多少支障があり治療を要する程度

3. 重篤：当該事象が原因で患者が死亡した場合。障害（永久的機能不全）が生じた場合。日常生活に大きな支障があり治療を要する程度。その他重篤と判断された場合。

8.4 安全性の判定

有害事象の有無およびその程度に基づいて、安全性を評価する。

1. 極めて安全：上記の不具合が生じなかったもの。
2. 安全：上記の不具合が認められたが、その程度が軽微で、特に治療を要さずに治癒した。
3. ほぼ安全：上記の不具合が認められ、中等度の不具合症状が認められた。
4. 安全でない：上記の不具合が認められ、重篤な不具合が認められた。
5. 判定不能：不具合の有無を確認できなかったもの。

9. 中止・脱落

9.1. 中止・脱落基準

9.1.1. 安全性に対する配慮

- (1) 心不全の悪化（7.2.3.参照）
- (2) 有害事象発現により治験担当医師が中止すべきと判断した場合
- (3) 合併症が悪化し治験担当医師が中止すべきと判断した場合

9.1.2. 治験開始後に患者が同意の撤回を申し出た場合

9.1.3. 治験対象として不適

- (1) 治験開始後に（心不全症状評価及び安全性確保の上で）対象として不適切であることが判明した場合。
- (2) 治験開始後に患者の都合で重要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した場合。

9.2. 中止・脱落例の扱い

- (1) 中止・脱落に該当した場合、治験依頼者に連絡し、治験依頼者は治験総括医師に報告する。
- (2) その時期、理由並びにコメントを症例記録報告書に記入する。
- (3) 中止・脱落段階で、事後に予定されている検査を可能な限り実施する。
- (4) 中止・脱落段階で可能な検査終了時点で、有効性及び安全性の判定を行う。
- (5) 植込み後3ヶ月以内の死亡例も本治験の対象とする。

10. 治験の安全性を確保するための事項

10.1. 有害事象への対応

有害事象が発現した場合、治験担当医師は速やかに適切な処置を取るとともに、治験依頼者に報告する。有害事象発現例については、治験の継続、中止に関わらず経過を観察し転帰を確認する。その際、転帰が不変又は不明の場合や治験との関連性を否定した場合には、その理由を症例記録報告書のコメント欄に記入する。

10.2. 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象が発現した場合、治験担当医師は患者に対して直ちに適切な処置を行うとともに、医療機関の長（又は治験審査委員会）及び治験依頼者へ至急Fax、電話又は口頭で連絡す

る。

治験担当医師は治験と重篤な有害事象との関連性等を考察し、それらの詳細を症例報告書に記入するとともに、有害事象の発現情報を入手次第、速やかに医療機関の長（又は治験審査委員会）及び治験依頼者へ報告する。

治験依頼者はその後の対応策、治験の継続の可否等について治験総括医師と協議の上決定する。

10.3. 緊急報告

重篤な有害事象のうち、未知かつ治験との関連性が否定できないもの及び既知の不具合であっても治験概要書に記載されている頻度を超えて発現した場合、並びに死亡例、死亡の恐れのある既知の有害事象は、厚生大臣への緊急報告の対象となる。

10.4. 追跡調査

治験薬投与中又は終了時の観察・検査で患者に患者自体の生理的変動を超えた異常が認められた場合、治験担当医師は適宜追跡調査を行い、患者の安全性を確保する。

10.5. 新たな情報の提供

本治験に関連する安全性等に関する重大かつ新たな情報を得た場合、治験依頼者は入手日より3ヵ月以内に治験総括医師、治験担当医師、医療機関の長（治験審査委員会）に文書で報告する。また、必要に応じて適切な処置（治験継続の可否の判断、説明文書の改訂等）を実施する。

10.6. 症例記録報告書への記載

有害事象に関しては、その有無、発現日、最も重症な時期の症状、検査値等及び調査日時、経過、転帰、治験薬の投与（継続、中止等）、治療の有無（あった場合は処置内容）及び経過の詳細、重症度等を症例記録報告書に記入する。さらに、治験薬との因果関係を判断し、その根拠を症例報告書に記入する。

なお、原則として症状が消失するまで追跡調査し、診療録等に記録する。

①発現事象名

②発現日

③最も重症な時期の症状、検査値等及び検査時期

④経過（有害事象発現に至る経緯、その後の経過）

⑤転帰調査日、転帰（悪化、持続、軽快、消失）

⑥治験薬投与：分類（中止の有無）

⑦治療（有無・処置内容）

⑧重篤な有害事象：判断及び該当時の対応は「治験の安全性を確保するための事項」

参照のこと。

⑨経過に関する詳細な記載（予め計画されていない諸検査の結果等）

⑩重症度判定；上記

⑪因果関係判定：有害事象と判断された症状、所見を下記5段階に分類して評価する。

因果関係を否定できない有害事象を副作用として取り扱う。

1. 明らかに関連あり
2. おそらく関連あり
3. 関連があるかもしれない
4. 関連なし
5. 関連不明

10.7. 健康被害補償

治験に関連して患者に健康被害が生じた場合は、過失によるものであるか否かを問わず、患者の損失に対する補償を行うものとする。その際、実施医療機関並びに治験依頼者は因果関係の証明等について患者に負担を課することがないように留意する。

当該補償金の費用については、原則、治験依頼者が負担するが、実施医療機関側に故意又は重大な過失があった場合には、両者の協議によりその負担割合を決定することとする。

11. 治験実施計画書の変更及び治験全体の中止

11.1. 治験実施計画書の変更

治験の進行中に治験実施計画書の変更を余儀なくされた場合、治験依頼者は治験総括医師と協議し、変更内容及び対応について文書にて速やかに治験担当医師に連絡する。

治験実施計画書の変更が重大な場合は、治験担当医師は所属する医療機関の長の指示を受けると共に、治験審査委員会の承認を得る。重大な変更該当する事項を下記に示す。

- (1) 選択基準の変更
- (2) 除外基準の変更
- (3) 治験実施期間の変更
- (4) 目標症例数の大幅な変更
- (5) 患者の負担増となる調査項目の追加

11.2. 治験全体の中止

治験の進行中に、治験全体を中止せざるを得ないような事態が生じた場合、治験依頼者は治験担当医師をはじめとする治験依頼者以外の全ての治験関係者に速やかに治験全体の中止及びその理由を伝える。

12. 症例記録報告書の作成及び記入上の注意

12.1. 症例記録報告書への記入

治験担当医師は、全ての症例（中止、脱落、治験実施計画不遵守例を含む）の正確な観察・評価記録を所定の症例記録報告書に記入し、署名する。また、空欄（記入不要欄）には記入漏れと

区別するために斜線を入れる。なお、検査センターにて測定した臨床検査値に関しては、検査結果を症例記録報告書の所定欄に貼付け、割印するものとする他、体重、心エコー図測定値の転記等、医学的判断を含まない事項に関しては治験協力者の記入も可とする（割印も同様）。

12.2. 筆記用具及び訂正手順

記入は黒又は青のボールペン等、記入した記録に耐久性のある筆記用具を用いて行う。症例記録報告書の記入内容を訂正する場合は、症例記録報告書の当該頁の写しを用いて、訂正前の記入内容が判読できるように、二重線又は×印で消して訂正し、訂正年月日及び訂正印を押す。なお、重要事項の訂正は訂正理由も記入する。訂正に用いる印鑑は症例記録報告書に共通のものとする。

12.3. 機密保持

患者個人の秘密保護に配慮し、患者の識別にはカルテ番号及びイニシャルを用いる。

12.4. 症例記録報告書の提出

治験担当医師は、適宜作成した症例記録報告書を治験依頼者に提出する他、実施最終症例終了後（追跡期終了後）速やかに症例記録報告書の作成を終了するものとする。症例記録提出の際は、記入内容を点検した上、署名して治験依頼者に提出し、その写しを保存するものとする。

13. GCP及びヘルシンキ宣言の遵守

本治験は「ヘルシンキ宣言（南アフリカ改訂版）」の精神に則り、「医療用具の臨床試験の実施に関する基準（医療用具GCP）」及び本治験実施計画書を遵守して実施する。下記に特に留意点を示す。

（1）治験担当医師は、治験審査委員会ですべての事前調査を受け、その承認を得て治験を実施する。

（2）治験担当医師は、患者の選定に当たって、人権保護の観点から治験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。

（3）治験担当医師は治験に継続して参加するか否かについて患者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合、説明文書を改訂し、当該情報を速やかに患者に伝え、改めて文書同意を取得する。

（4）治験担当医師は、治験依頼者によるモニタリング、監査、治験審査委員会、規制当局及び症例記録報告書

等治験に関わる資料の取り扱いにおいて患者個人の機密を確保し、これを患者に保証する。

14. 記録類の保存

14.1. 記録の保存場所

患者の同意に関する記録、症例報告書作成の原資料（診療録、検査データ等）、治験審査委員会の記録、治験契約書など、実施医療機関において作成されたものについては、当該医療機関において、医療機関の長が定めた資料保管担当者が適切に保存する。治験担当医師は医療機関の長の指示に従う。

また、治験実施計画書、症例記録報告書、総括報告書、治験契約書、総括医師の業務に関する記録等については、治験依頼者が適切に保存する。

14.2. 保存期間

保存期間は、実施医療機関が保存すべき資料は本治験に係わる本治験機器の承認日迄とする。また、開発が中止された場合は、中止決定日から3年間とする。

15. 目標症例数

60 症例。

16. 治験実施期間

同意取得期間	2000年9月～2000年12月
治験実施期間（観察期開始～追跡期終了）	2000年9月～2001年3月

17. 治験総括医師：

治験調整委員：

治験担当医師：

省略

19. 治験実施医療機関

省略